

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**СУПРУН КСЕНІЇ ГРИГОРІВНИ**

**подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії в**

**галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю**

**222 «Медицина»**

**« ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ  
НА ОНІХОМІКОЗИ З АБСОЛЮТНИМИ ТА ВІДНОСНИМИ  
ПРОТИПОКАЗАННЯМИ ДО СИСТЕМНОЇ ПРОТИГРИБКОВОЇ  
ТЕРАПІЇ »**

**Актуальність теми.** Оніхомікози (ОМ) – одна з розповсюджених причин (до 50 %) патологічних змін нігтів і порушення їх функцій. Пацієнти дуже часто сприймають оніхомікоз як косметичну проблему, яка дуже часто призводить до психологічних розладів, у т.ч. до втрати самоповаги, депресії, неспокою та соціальної дезадаптації. Грибковими захворюваннями нігтьових пластинок вражено близько 10–12 % загальної популяції. При чому їх розповсюдженість збільшується з віком: у людей старших за 60 років оніхомікоз спостерігається у 20 %, старших за 70 років – у 50 %. ОМ стоп виявляється у 30 % пацієнтів, що страждає на цукровий діабет. Слід зауважити, що наявність супутньої патології іноді обмежує або навіть унеможлиблює застосування системних антимікотиків у таких хворих. Враховуючи глобальне збільшення тривалості життя населення земної кулі, постає питання розробки методів лікування хворих на ОМ з урахуваннями супутньої патології.

На сьогодні для діагностики ОМ застосовують регламентовані методи, що передбачають мікроскопічне та культуральне дослідження. Чутливість традиційної мікроскопії сягає тільки 60 %, причому не може бути ідентифікований вид дерматофіту. Культуральне дослідження є високочутливим і специфічним методом лабораторної діагностики ОМ та вважається «золотим стандартом» діагностики. Численні дослідження, проведені з використанням молекулярно-генетичного методу дослідження, довели, що пряме виявлення ДНК є більш чутливим, точним та швидшим, ніж традиційні методи. Однак ПЛР може виявляти ДНК вже мертвих мікроорганізмів, а тому постає питання розробки методу діагностики життєздатності грибів в процесі саногенезу.

Таким чином, обрана тема дисертаційної роботи К.Г.Супрун, яка присвячена удосконаленню алгоритмів обстеження та лікування хворих на ОМ є актуальною та своєчасною.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» на тему: «Оптимізація комплексних методів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії» (№ держреєстрації 0119U102309), у якій здобувач був співвиконавцем.

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

Вперше доведено, що наявність комплементарної ДНК (кДНК) в генетичному матеріалі нігтьових пластин (НП) свідчить про життєдіяльність грибів.

Вперше доведено доцільність використання безконтактної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ для підтвердження наявності патогенетично значущої судинної патології.

Авторкою науково обґрунтовано та розроблено диференційований підхід у лікуванні хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до використання системних антимікотиків.

Доповнено наукові відомості щодо особливостей клініки та перебігу ОМ на сучасному етапі у хворих із супутньою патологією. Розширено наукові дані про клінічно значущу супутню патологію у хворих на ОМ.

### **Практичне значення. На основі отриманих результатів:**

Робота має фундаментальний характер і обґрунтовану практичну складову. Проведені дослідження дозволяють розширити уявлення про перебіг ОМ на сучасному етапі та науково обґрунтувати необхідність удосконалення лікувально-діагностичних заходів таких пацієнтів.

Вперше розроблено методику молекулярного дослідження зворотньої транскрипції ПЛР (ЗТ ПЛР) для визначення життєздатності збудників ОМ з використанням кДНК, яка дозволяє виявляти саме живі мікроорганізми, що здатні розмножуватись, а не просто фрагменти ДНК грибів.

Розроблений алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ із використанням ЗТ ПЛР дозволить підвищити загальну ефективність лабораторного дослідження, істотно скоротити терміни її проведення, своєчасно визначити виліковність, скоротити строки терапії та знизити ймовірність розвитку ускладнень.

Вперше доведено доцільність використання безконтактної інфрачервоної термографії у хворих на ОМ для підтвердження наявності патогенетично

значущої судинної патології, що дає можливість у реальному часі визначати порушення мікроциркуляції та впливати на терапевтичні заходи.

Запропонований диференційований підхід до призначення комплексного лікування хворих на ОМ з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології дозволить в короткі терміни досягти клінічної ремісії з елімінацією збудника, поліпшити структуру нігтя, мінімізувати вплив на загальний стан хворого.

Розроблений метод комплексного лікування хворих на ОМ із абсолютними та відносними протипоказаннями до системних антимикотиків дозволяє досягти клінічного та мікологічного видужання у більш короткий термін, ніж традиційна терапія.

Запропонована шкала оцінки ступеня тяжкості ОМ з урахуванням визначення патогенетично значущої супутньої патології дозволить більш ретельно та індивідуально підбирати терапію хворим на ОМ.

**Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині та впроваджені в роботу:** відділення дерматології ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»; КНП Харківської обласної ради «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер № 1»; КНП «Міський шкірно-венерологічний диспансер №1» Харківської міської ради; кафедра дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти Запорізького державного медичного університету; КП «Полтавський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Полтавської обласної ради»; КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради.

**Оцінка змісту і оформлення роботи.** Дисертація викладена на 157 сторінках друкованого тексту та містить анотацію, вступ, огляд літератури, розділ «Матеріали та методи дослідження», 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел та додатки. Наукову працю проілюстровано 22 таблицями, 13 рисунками. Список використаних джерел містить 169 найменувань (34 кирилицею, 135 латиницею).

**У вступі** обґрунтовано актуальність обраної теми, його мету та завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено та охарактеризовано методи дослідження. Доведено наукову новизну одержаних результатів, їх теоретичне та практичне значення. Представлено особистий внесок здобувача та зазначено, де проводились їх апробація та впровадження. Тема дисертаційної роботи відповідає її змісту. Мета і завдання в цілому конкретні, аргументовані. Всі розділи за своєю суттю, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками та практичними рекомендаціями відображають об'єм проведених досліджень та об'єктивну оцінку одержаної інформації.

**У першому розділі «ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ»** дисертанткою представлені сучасні наукові дані стосовно пріоритетних напрямків дисертаційного дослідження. Зокрема, авторка аналізує епідеміологічні аспекти та патогенетичні передумови тяжкого перебігу ОМ. Детально аналізує сучасні методи лабораторної діагностики та лікування таких хворих. Огляд літератури містить проміжні висновки і окреслює коло невирішених і дискусійних питань, які необхідно детально і всебічно вивчати. Об'єм розділу достатній, текст структурований, більшість посилань становлять роботи останніх 5 років.

**У другому розділі «МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ»** детально описано наукові методики, які авторка використала у роботі, наведена загальна характеристика хворих за групами дослідження.

**Третій розділ «КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА ОНІХОМІКОЗИ»** структурований на три підрозділи. В першому дисертанткою наводиться клінічна характеристика хворих. В другому – клінічно значуща патологія даних хворих. Третій підрозділ присвячений формуванню клініко-терапевтичних груп з урахуванням протипоказань до системної терапії. Авторкою встановлено, що супутні хвороби відіграють патогенетичну роль у розвитку ОМ та в деяких випадках унеможливають застосування певних методів лікування. Встановлено, що кількість патогенетично значущої супутньої патології корелює з тяжкістю клінічних форм ОМ.

**Четвертий розділ «ВИВЧЕННЯ ПОРУШЕНЬ КРОВООБІГУ ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ОМ МЕТОДОМ ДИСТАНЦІЙНОЇ ІНФРАЧЕРВОНОЇ ТЕРМОГРАФІЇ»** присвячено аналізу динаміки отриманих даних безконтактної інфрачервоної термографії (ІЧТ). Авторкою детально представлено методологію проведення ІЧТ, а також доведено доцільність використання методу ІЧТ для підтвердження наявності судинної патології. На підставі проведених досліджень встановлено, що тепловізійний метод є неінвазивним і дозволяє безконтактно моніторити проведення судинної терапії та коригувати лікування на всіх етапах терапії.

**У п'ятому розділі «РОЗРОБКА ШКАЛИ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ОМ З УРАХУВАННЯМ СУПУТНЬОЇ ПАТОЛОГІЇ»** для оцінки ступеня тяжкості ОМ авторкою запропоновано шкалу оцінки ступеня тяжкості за бальною оцінкою включених ознак. Запропоновано оцінювати такі клінічні ознаки: клінічна форма ураження нігтів; кількість уражених нігтів; площа

ураження нігтів; наявність піднігтьових змін; вік хворого; наявність рецидиву та супутня патологія. Наглядно, на клінічних випадках, авторкою доведено доцільність використання розробленої шкали оцінки ступеня тяжкості для створення алгоритмів лікування з використанням комбінованої зовнішньої терапії в лікуванні ОМ та для оцінки ефективності обраних методів лікування у процесі саногенезу.

**Шостий розділ «РОЗРОБКА КОМПЛЕКСНИХ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОМ З УРАХУВАННЯМ ПРОТИПОКАЗАНЬ ДО СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ»** структуровано на **X** підрозділів. В першому на підставі отриманих результатів вивчення протигрибкової активності 1 % водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду та 1 % крему нафтифіну гідрохлориду методом «криниць» на живильних середовищах, доведено високу ефективність протигрибкових препаратів українського виробника, що дозволить підвищити терапевтичну ефективність та знизити собівартість лікування хворих на ОМ. Окрім цього, дисертанткою проведено вивчення терапевтичної ефективності розробленої диференційованої терапії хворих на ОМ, що мали абсолютні та відносні протипоказання до системних антимікотиків. Доведено доцільність використання в комплексному лікуванні хворих на ОМ препарату, що містить екстракт ферменту жита, який покращує структуру нігтьових пластин, а також нікотинову кислоту для покращення мікроциркуляції.

В другому підрозділі авторкою представлено результати дослідження ефективності диференційованого підходу до призначення комплексного лікування хворих на ОМ з урахуванням патогенетично значущої супутньої патології.

Третій підрозділ висвітлює розробку запропонованого методу дослідження життєздатності грибів методом ЗТ ПЛР та демонструє його ефективність. Авторкою запропоновано алгоритм оцінки елімінації збудників ОМ з використанням ЗТ ПЛР в якості контролю ефективності лікування хворих на ОМ.

**У сьомому розділі «АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ»** авторка узагальнює результати власних спостережень та співвідносить їх з існуючими літературними даними, аргументує зроблені висновки. У розділі сформульовано основні положення дисертації. Практичні рекомендації сформульовано детально, послідовно, зрозуміло і чітко, тому вони можуть бути використані у щоденній клінічній праці.

Список використаних джерел оформлений належним чином. Наведений об'єм свідчить про всебічний аналіз та детальний відбір даних літератури для обґрунтування доцільності та актуальності проведеного дослідження.

### **Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 16 статей (з них 3 – в моноавторстві), зокрема 2 – у журналах, що входить до міжнародної наукометричної бази SCOPUS, 11 – у журналах, що входить до інших міжнародних наукометричних баз (CrossRef, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar), 12 – у наукових фахових виданнях України, 7 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель. Дисертація написана грамотною українською мовою, в повній мірі ілюстрована інформативними таблицями та рисунками, які полегшують сприйняття матеріалу.

Дисертаційна робота Супрун К.Г. виконана на базі Державної установи «Інститут дерматології та венерології НАМН України» є закінченою самостійною науково-дослідною працею, в якій на основі проведених досліджень запропоновано диференційований підхід до лікування хворих на ОМ з урахуванням абсолютних та відносних протипоказань до системної терапії; розроблено та доведено ефективність методу визначення життєздатності грибів в процесі саногенезу, що дозволяє скоротити термін лікування таких пацієнтів. Таким чином, дисертація Супрун К.Г. містить ряд наукових обґрунтувань щодо підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на ОМ з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної антимікотичної терапії, що є важливим вкладом в медичну науку і практику.

**Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності.** Під час рецензування дисертаційної роботи Супрун К.Г. не виявлено порушень академічної доброчесності.

**Недоліки щодо змісту дисертації та її оформлення.** У дисертаційній роботі є окремі орфографічні та стилістичні помилки, деякі неточні вирази, які мають суто технічний характер. Зроблені зауваження не знижують науковопрактичну цінність роботи й загальну позитивну оцінку дисертації.

**В якості наукової дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:**

1. Чи вивчали ви гендерні особливості хворих на ОМ?
2. В яких випадках ОМ метод ПЛР є особливо корисним?

## **ВИСНОВОК ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ ДИСЕРТАЦІЇ ВСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ**

Дисертаційна робота Супрун Ксенії Григорівни Григорівни «Оптимізація комплексних методів лікування хворих на оніхомікози з абсолютними та відносними протипоказаннями до системної протигрибкової терапії» повністю відповідає вимогам п.п. 6, 7, 8, 9 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 зі змінами, внесеними згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 21 березня 2022 р. № 341, та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. і може бути представлена до офіційного захисту, а її автор Супрун Ксенія Григорівна повністю заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціалізація 14.01.20 - «Шкірні та венеричні хвороби»).

Офіційний опонент:

професорка кафедри дерматовенерології

та естетичної медицини Запорізького

державного медико-фармацевтичного університету,

докторка медичних наук,

професорка

Н.Ю.Резніченко